

**ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОЛОГОВ**

**П Р Е З И Д И У М**

119049 Москва, Ленинский пр., 8, корп. 8

Тел.: 499-2372730, 499-2379058, 499-2369228

---

**Клинические рекомендации по диагностике и  
лечению миастении**

**Москва 2013**

Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении  
утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов  
17.12.2013 года.

Главный внештатный специалист- невролог  
Министерства здравоохранения РФ,  
Председатель Президиума  
Всероссийского общества неврологов,  
Академик РАН



Гусев Е.И.

Ученый секретарь  
Всероссийского общества неврологов,  
Профессор



Гехт А.Б.

## Оглавление

1. Методология .....	3
2. Определение, принципы диагностики .....	5
2.1. Диагностика прогрессирующей формы у взрослых и детей .....	5
2.2. Методы клинической оценки двигательных расстройств.....	6
2.3. Фармакологический тест .....	9
2.4. Электрофизиологические исследования.....	10
2.5. Иммунологические исследования.....	11
2.6. Диагностика острых состояний (кризов) при миастении .....	11
2.7. Дифференциальная диагностика	13
3. Лечение прогрессирующей формы у взрослых .....	14
3.1. Лечение кризов.....	17
3.2. Не медикаментозное лечение.....	21
4. Беременность и роды. ....	22
5. Противопоказания.....	24
6. Прогноз .....	24

## 1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:  
поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:  
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в  
Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска  
составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:  
в Консенсус экспертов;  
в Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1:

Уровни описания доказательств	
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы

могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Был использован вопросник MERGE, разработанный Департаментом здравоохранения Нового Южного Уэльса. Этот вопросник предназначен для детальной оценки и адаптации в соответствии с требованиями Российского Общества неврологов (РОН) для соблюдения оптимального баланса между методологической строгостью и возможностью практического применения.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:  
консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
С	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;

- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых неврологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе ..в июле. 2013 года.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций

## **2.0. Определение и принципы диагностики**

Миастения (M), *myasthenia gravis* , болезнь Эрба-Гольдфлама классическое, аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого в виде слабости и патологической мышечной утомляемости обусловлены явлениями аутоагрессии с образованием антител направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата.

Код МКБ-10 –70

В основе диагностики M лежат четыре основных критерия: клинический, фармакологический, электрофизиологический и иммунологический. Диагноз M является несомненным при подтверждении его всеми четырьмя критериями диагностики; достоверным - по трем; вероятным – по двум и сомнительным – по одному.

### **2.1. Диагностика прогрессирующей формы у взрослых и детей**

**Анамнез**

В диагностике M важно учесть данные анамнеза, указывающие на наличие в ближайшем прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90% случаев эти эпизоды связаны с вовлечением экстраокулярной мускулатуры и проявлялись диплопией и птозом век. Значительно реже это эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры. Имеет определенное значение и семейный анамнез со сведениями о наличии у родственников нервно-

мышечных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Иногда поводом для обследования с целью диагностики М могут быть и выявленные при рентгенографии, КТ или МРТ признаки опухоли переднего средостения. Однако **сам факт наличия образования в средостении никоим образом не свидетельствует о наличии М** и не может являться критерием диагностики.

## 2.2. Методы клинической оценки двигательных расстройств

В основе клинической картины миастении лежат различной степени выраженности нарушения функции поперечнополосатой мускулатуры, приводящие к затруднению или невозможности выполнения определенных движений. При легкой степени поражения мышц нарушения функции выявляются только при многократных повторных движениях или при длительном статическом напряжении отдельных мышц. При выраженных клинических проявлениях болезни слабость выявляется без предварительной нагрузки. Различная выраженность слабости и мышечной утомляемости может быть причиной того, что врач может не выявить исходного снижения мышечной силы без использования пробы с предварительной динамической или статической нагрузкой. Для мышечной слабости при миастении характерны: 1) избирательное (преимущественное) поражение отдельных мышечных групп; 2) несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов; 3) лабильность клинических проявлений слабости; 4) уменьшение слабости после приема антихолинэстеразных препаратов.

В клинической практике для оценки степени выраженности двигательных расстройств используется шкала, предложенная Szobog A. (1976).

**Сила мышц конечностей** определяется в баллах на основании противодействия пациента усилиям исследователя где:

0 баллов - движения в мышце отсутствуют.

1 балл - есть минимальные движения в мышце, но вес конечности больной не удерживает.

2 балла - удерживает вес конечности, но сопротивление, оказываемое исследователю минимальное.

3 балла - оказывает сопротивление усилиям изменить положение конечности, но сопротивление незначительно.

4 балла - хорошо сопротивляется усилиям изменить положение конечности, но имеется некоторое снижение силы.

5 баллов - сила мышцы соответствует возрастной и конституциональной норме обследуемого.

Удобство настоящей шкалы состоит в том, что, несмотря на значительную субъективность оценки степени снижения мышечной силы она не требует значительных временных затрат и легко воспроизводима одним и тем же исследователем при проведении функциональных (физическая нагрузка) и фармакологических (введение прозерина) проб. Использование этой шкалы позволяет выявить преимущественность поражения отдельных мышечных групп у больных с различными клиническими формами миастении. К существенным недостаткам шкалы относится невозможность объективной оценки степени выраженности глазодвигательных, бульбарных и дыхательных нарушений.

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений миастении, используют **количественную шкалу (QMGs)**, предложенную Varohn R.J. et al., (1998).

В данной шкале оценивают выраженность (0; 1; 2; 3) вовлечения в патологический процесс различных мышц (глазодвигательных, бульбарных, мимических, дыхательных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи).

Для выполнения исследования необходимо: наличие секундомера, динамометра, спирометра, а также ½ стакана воды.

Исследование проводится на фоне предварительной отмены антихолинэстеразных препаратов. Определяют:

- Наличие или отсутствие, а также степень выраженности (по времени появления) диплопии при взгляде в сторону.
- Птоза при взгляде вверх
- Дизартрии при счете до 50
- Слабости дельтовидной мышцы при отведении вытянутой руки в сторону в положении сидя
- Слабости мышц шеи при подъеме головы под углом в 45 градусов в положении лежа на спине
- Слабости проксимальных мышц ног при вытягивании прямой ноги под углом в 45 градусов в положении лежа на спине.
- При помощи динамометра определяют слабость мышц кисти в положении сидя. Имеются нормы отдельно для мужчин и отдельно для женщин.
- При помощи спирометра определяют жизненную емкость легких (ЖЕЛ) в процентах от нормы.
- Определяют слабость круговой мышцы глаза
- Нарушение глотания с использованием ½ стакана воды.

Ниже приводится таблица, в которую в зависимости от времени появления клинического симптома, силы сжатия динамометра и характеристик ЖЕЛ в числитель вносятся показатели в секундах, килограммах или процентах, а в знаменатель соответствующая степень тяжести от 0 до 3.

Предмет исследования	Отсутствует	Умеренный	Средний	Тяжелый	Показатель
Тяжесть (выраженность симптома)	0	1	2	3	
Диплопия при боковом взгляде влево или вправо, секунды	61	11-60	1-10	Спонтанно	15/1
Птоз (взгляд вверх), секунды	61	11-60	1-10	Спонтанно	61/0
Мышцы лица	Нормальное закрытие века	Полное, слабое, некоторое сопротивление	Полное, без сопротивления	Неполное	2
Глотание ½ чашки воды	Нормальное	Минимальное покашливание или прочистка горла	Тяжелое кашлянье, удушье или носовая регургитация	Не может глотать	1



Разговор после счета вслух от 1 до 50 (начало дизартрии)	Отсутствует на 50	Дизартрия на 30-49	Дизартрия на 10-29	Дизартрия на 9	35/1
Вытягивание правой руки (90 градусов сидячее положение), секунды	240	90-239	10-89	0-9	50/2
Вытягивание левой руки (90 градусов сидячее положение), секунды	240	90-239	10-89	0-9	41/2
Жизненная емкость легких, % от должного	≥80	65-79	50-64	<50	83/0
Динамометрия Правая рука, кгВ Мужчины Женщины	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	12/2
Динамометрия Левая рука, кгВ Мужчины Женщины	≥35 ≥25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4	11/2
Подъем головы (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	120	30-119	1-29	0	60/1
Вытягивание правой ноги (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	100	31-99	1-30	0	30/2
Вытягивание левой ноги (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	100	31-99	1-30	0	35/1
Общий количественный показатель миастении (диапазон от 0 до 39 баллов) 17					

Количественный диапазон составляет от 0 баллов (отсутствие каких либо глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости - полная ремиссия), до максимально возможных 39 баллов (наибольшая выраженность глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости).

После обследования в крайнюю по горизонтали ячейку вносится количественный показатель и выраженность симптома, например диплопия -9/3 или вытягивание руки в сторону -115/1. Затем суммируется каждый показатель выраженности симптома и подводится окончательный итог в баллах (таблица заполнена).

Существенным преимуществом QMGS является большая объективность оценки выраженности двигательных расстройств, которая не зависит от силы исследователя. Применение этой шкалы позволяет оценить важный клинический симптом – мышечную утомляемость. Безусловно, оценка слабости мимической мускулатуры и нарушений речи не лишена элементов субъективизма, тем не менее, совокупность получаемой клинической информации достаточно высока. Недостатком данной шкалы является

невозможность оценки преимущественности поражения отдельных мышечных групп и значительно большее время необходимое для проведения рекомендуемых тестов.

Сочетанное применение обеих шкал в оценке двигательных расстройств у больных миастенией является оптимальным, поскольку дает информацию о генерализованности, выраженности и обратимости двигательных нарушений на фоне различных методов патогенетической терапии.

Применение оценочных шкал дает возможность охарактеризовать тяжесть клинических проявлений миастении по **пятибалльной шкале – MGFA**, предложенной Varohn R.J., (1996), где:

**1** – изолированная слабость только окулярных мышц, во всех других мышцах сила нормальная.

**2А** – преобладание умеренной слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс бульбарной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

**2В** – преобладание умеренной слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры, либо и того и другого. Также может быть умеренное вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

**3А** – преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс бульбарной и дыхательной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

**3В** – преобладание средней степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры, либо и того и другого. Также может быть умеренное или средней степени тяжести вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

**4А** – преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс бульбарной и дыхательной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

**4В** – преобладание тяжелой степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры, либо и того. Также может быть умеренное, среднее или тяжелое вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

**5** – интубация с или без механической вентиляции, кроме случаев обычных послеоперационных вмешательств.

Существенным достоинством MGFA является возможность анализа выраженности двигательных расстройств с оценкой преимущественности и степени вовлечения в патологический процесс экстраокулярной, бульбарной и туловищной мускулатуры. К числу недостатков наиболее целесообразно отнести отсутствие информации о степени возможной компенсации на фоне введения антихолинэстеразных препаратов. Вместе с тем следует подчеркнуть, что использование шкалы существенно облегчает формулировку диагноза. Например, Миастения (1) – Миастения, глазная форма, или Миастения (3А) – Миастения, генерализованная форма средней степени тяжести с преимущественным поражением мышц туловища и конечностей.

### **2.3. Фармакологический тест**

**Проба с введением антихолинэстеразных препаратов: неостигмина метилсульфата** 1,5 мл 0,05% раствора или **галантамина** в дозе 10 мг вводят подкожно или при весе больного 50-60 кг, в дозе 2,0 мл или 20 мг при весе 60-80 кг соответственно и 2,5 мл или 30 мг при весе от 80 до 100 кг. У детей доза препаратов составляет 1,0 мл или 5 мг соответственно. При возникновении мускариновых эффектов антихолинэстеразных препаратов после оценки эффективности теста вводят с атропин в дозе 0,2–0,5 мл 0,1% раствора. Оценка теста проводится в интервале от 40 минут до 1,5 часов после введения препарата.

Изучение эффективности пробы с введением антихолинэстеразных препаратов показало, что **полная** компенсация двигательных нарушений выявляется только у 15% больных М. Необходимо обратить внимание, что полная компенсация предполагает восстановление силы мышцы до нормальных значений (5 баллов), независимо от степени ее исходного снижения. У большинства больных М (75%), реакция на введение прозерина была **неполной**, т.е. сопровождалась увеличением силы мышцы на 2-3 балла, но не достигала 5 баллов. **Частичная** компенсация характеризовалась увеличением силы на 1 балл в отдельных мышцах, тогда как в других тестируемых мышцах не изменялась [1, 2].

При проведении и оценке фармакологического теста решающее значение имеет доза вводимого препарата, поскольку только при введении адекватных доз правомочна та или иная оценка эффективности пробы.

В основе оценки лежит изменение выраженности клинических симптомов. При полной и неполной компенсации двигательных нарушений проба оценивается как **позитивная**. При частичной компенсации – **сомнительная**, при отсутствии – **негативная**.

Важно подчеркнуть то обстоятельство, что фармакологический тест с введением антихолинэстеразных препаратов является одним из наиболее значимых критериев диагностики М [А].

## 2.4. Электрофизиологические исследования

Одним из основных критериев диагностики М является нарушение нервно-мышечной передачи, выявляемое посредством электрофизиологического исследования изменений вызванных электрических ответов мышцы (М-ответов) при ее непрямой супрамаксимальной стимуляции различными частотами – повторная стимуляция или так называемый декремент-тест. Успешность проведения этого исследования связана как с относительной простотой необходимой аппаратуры, так и с хорошей воспроизводимостью получаемых результатов [А].

Многообразие клинических форм М и других заболеваний нервно-мышечного синапса, избирательность и неравномерность вовлечения в патологический процесс различных мышечных групп не предполагает понятия «стандартная для исследования мышца». Нельзя при «кранио-бульбарной» форме М исследовать клинически не пораженную дельтовидную мышцу, а по отсутствию нарушений нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза, которая относится к мимическим, а не к экстраокулярным мышцам – исключить глазную форму болезни – это приведет к диагностическим ошибкам. Между тем, точное выявление клинически пораженной мышцы и ее исследование, позволяет поставить правильный диагноз. В то же время, для объективизации нарушений нервно-мышечной передачи важно не только уметь правильно выбрать мышцу и владеть методикой ее тестирования, необходимо знать и основные электрофизиологические параметры нервно-мышечной передачи в норме и при различных формах патологии синапса.

Совершенствование метода стимуляционной электромиографии позволяет в настоящее время изучать состояние нервно-мышечной передачи в мимической, жевательной и дыхательной мускулатуре, а также в дистальных и проксимальных отделах

конечностей. Это обстоятельство является весьма важным, поскольку позволяет объективно оценить степень вовлечения различных мышц в патологический процесс.

#### Схема проведения диагностических исследований при изучении функционального состояния нервно-мышечной передачи.

1. Измерение негативной фазы амплитуды (площади) М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул в мВ.

2. Измерение величины декремента амплитуды (площади) М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 имп/с в процентах по отношению пятого М-ответа к первому (A5/A1).

3. Исследование изменения амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с через 2 с после окончания тетанической серии (посттетаническое облегчение - ПТО) или максимального произвольного усилия (в течение 10 с) (постактивационное облегчение – ПАО).

4. Исследование изменения амплитуды М-ответа и величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с через 3 минуты после окончания тетанической серии (посттетаническое истощение – ПТИ) или максимального произвольного усилия (постактивационное истощение – ПАИ) - в процентах по отношению пятого М-ответа к первому и сопоставление величин декремента до и после тетанизации или максимального произвольного усилия.

Наряду с изменениями амплитуды М-ответа при низкочастотной и высокочастотной стимуляции оценивается изменение площади М-ответа, которое, в большинстве случаев соответствует степени изменения амплитуды М-ответа.

При ритмической стимуляции мышц здоровых лиц частота 3 имп/с не выявляет декремента амплитуды М-ответа ввиду большого запаса надежности нервно-мышечной передачи. Поскольку все мышечные волокна вовлекаются в активность, амплитуда суммарного потенциала остается стабильной.

При снижении фактора надежности нервно-мышечной передачи выключение из активности определенной части мышечных волокон приводит к уменьшению амплитуды (площади) суммарного М-ответа, что проявляется снижением последующих М-ответов в серии по отношению к первому - декрементом амплитуды и площади М-ответа.

Величина декремента при стимуляции частотой 3 имп/с отражает степень снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи и обычно определяется отношением амплитуды пятого М-ответа к первому в процентах.

$$\text{Декремент(\%)} = (100 - (\text{Потенциал 5} / \text{Потенциал 1}) \times 100) \%$$

Важным является вопрос о величине декремента, которая достоверно указывала бы на наличие патологического снижения надежности нервно-мышечной передачи. Большинство исследователей определяют эту величину – более 10%, а некоторые авторы считают за нормальные значения величину декремента до -15%.

## **2.5. Иммунологические исследования**

Исследования сыворотки крови должны быть направлены на определение уровня аутоантител к АХР (РИА) у всех больных М как одного из основных критериев диагностики, а также динамики этого показателя в оценке эффективности того или иного вида патогенетического лечения.

Изучение уровня аутоантител к титин-белку (ИФА) наиболее показательны у больных М сочетающейся с тимомой, у которых повышение этого показателя отмечено в 78% случаев, также как у больных с поздним началом М без тимомы (84%). У больных с ранним началом М без тимомы при длительном и тяжелом течении заболевания

увеличение уровня антител к титин-белку отмечено в 41% случаев.

Для больных миастенией, сочетающейся с тимомой, важным показателем является увеличение уровня антител к риадиноновым рецепторам саркоплазматического ретикулума, которое выявляется у 35% больных и свидетельствует о тяжести течения миастении.

Исследование аутоантител к мышечной специфической тирозинкиназе – MusK (РИА) показательно у 40-50% больных с серонегативной миастенией.

## 2.6. Диагностика острых состояний (кризов) при миастении

В отдельные периоды течения М могут возникать внезапные нарушения витальных функций, называемые "кризами". Эти состояния наблюдаются у 10-15% больных миастенией. Различают миастенический и холинергический кризы. Имеющиеся диагностические трудности их дифференциации обусловлены тем обстоятельством, что чаще всего они развиваются параллельно в виде смешанного криза. Несмотря на сходство клинической картины миастенического и холинергического кризов, патогенетические механизмы их развития отличаются и соответственно, лечение этих состояний требует разных подходов.

### Критерии дифференциации кризов при миастении

Дифференциация кризов при М базируется на оценке эффективности пробы с введением адекватной дозы прозерина:

- При миастеническом кризе проба позитивная, причем полная компенсация двигательного дефекта по нашим данным отмечается у 12%, а неполная - у 88% больных.
- При холинергическом кризе проба негативная, однако, у 13% больных может наблюдаться частичная компенсация. Наиболее часто (в 80% случаев) частичная компенсация наблюдается при смешанном характере криза, а в 20% случаев отмечается неполная компенсация.

1) **Миастенический криз** - это внезапно развившееся критическое состояние у больных М, которое свидетельствует не только о количественном, но и о качественном изменении характера процесса. Патогенез криза связан не только с уменьшением плотности холинорецепторов постсинаптической мембраны вследствие комплемент опосредованного их разрушения, но и с изменением функционального состояния оставшихся рецепторов и ионных каналов.

Тяжелые генерализованные миастенические кризы проявляются различной степенью угнетения сознания, выраженными бульбарными нарушениями, нарастающей дыхательной недостаточностью, резкой слабостью скелетной мускулатуры. Расстройства дыхания неуклонно прогрессируют на протяжении часов, иногда - минут. Вначале дыхание становится частым, поверхностным, с включением вспомогательных мышц, затем - редким, прерывистым. В дальнейшем развивается явление гипоксии с гиперемией лица, сменяющейся цианозом. Появляется тревога, возбуждение. Развивается двигательное беспокойство, затем полная остановка дыхания, спутанность и утрата сознания. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности в момент криза выражается учащением пульса до 150-180 в минуту и повышением АД до 200 мм. рт. ст. В дальнейшем давление понижается, пульс становится вначале напряженным, затем аритмичным, редким, нитевидным. Усиливаются вегетативные симптомы – саливация, потоотделение. При крайней степени тяжести потеря сознания сопровождается

непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. При тяжелых генерализованных миастенических кризах развиваются явления гипоксической энцефалопатии с появлением непостоянной пирамидной симптоматики (симметричное повышение сухожильных рефлексов, появление патологических стопных знаков).

2) **Холинергический криз** - это состояние, имеющее особый механизм развития, обусловленный избыточной активацией никотиновых и мускариновых холинорецепторов вследствие передозировки антихолинэстеразными препаратами. При этом типе криза, наряду с развитием генерализованной слабости мышц, формируется весь комплекс побочных холинергических эффектов. В основе двигательных и вегетативных расстройств при холинергическом кризе лежит гиперполяризация постсинаптической мембраны и десенситизация холинорецепторов, что связано с выраженной блокадой ацетилхолинэстеразы и вызванным этим избыточным поступлением ацетилхолина к холинорецепторам постсинаптической мембраны.

Холинергические кризы встречаются довольно редко (у 3% больных) и развиваются более медленно, чем миастенические кризы. Во всех случаях возникновение их связано с передозировкой антихолинэстеразными препаратами. В течение суток или нескольких дней состояние больных ухудшается, нарастает слабость и утомляемость, больной не выдерживает прежнего интервала между приемами антихолинэстеразных препаратов, появляются отдельные признаки холинергической интоксикации, затем, после очередной инъекции или энтерального приема антихолинэстеразных препаратов (на высоте их действия – обычно через 30-40 минут), развивается картина криза, симулирующего миастенические расстройства. Сложность дифференциальной диагностики холинергического криза состоит в том, что во всех его случаях присутствует генерализованная мышечная слабость с бульбарными и дыхательными нарушениями, наблюдаемая и при миастеническом кризе. Помощь при диагностике оказывает наличие различных холинергических проявлений, признаки хронической холинергической интоксикации по данным анамнеза. Диагноз холинергического криза основывается на парадоксальном снижении мышечной силы (без предшествующей провокации физическим усилием) в ответ на обычную или увеличенную дозу антихолинэстеразных препаратов.

3) **Смешанный криз** - этот тип криза наиболее часто встречается в клинической практике. Трудность его диагностики заключается в том, что он сочетает в себе все клинические черты миастенического и холинергического кризов, описанных выше. Это самый тяжелый вариант витальных нарушений у больных М. В литературе комбинированный криз называют “ломким” (“brittle”) вследствие противоположности механизмов действия, лежащих в его основе. С одной стороны, больной нуждается в немедленном приеме антихолинэстеразных препаратов, а с другой – он не переносит эти препараты, и состояние его ухудшается на фоне их приема. Тщательный анализ состояния больных в смешанном кризе показал, что у 25% из них ранее уже выявлялись миастенические и холинергические кризы. Причем, у половины этих больных характер криза был миастеническим, а у другой половины – холинергическим.

Предвестниками смешанных кризов являются скрытые или явные признаки хронической холинергической интоксикации, описанные выше. В клиническом течении смешанных кризов выделяют наличие двух фаз: первая – миастеническая - проявляется усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием антихолинэстеразных препаратов; вторая – холинергическая - характеризуется клиническими проявлениями холинергического криза.

Особенность распределения двигательных расстройств в период смешанного криза состоит в том, что при полной функциональной несостоятельности кранио-бульбарной и дыхательной мускулатуры сила мышц рук и ног может быть снижена незначительно. Кроме того, обращает внимание неодинаковая обратимость двигательных нарушений в различных мышечных группах на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. Так,

введение прозерина может существенно уменьшать двигательные нарушения туловищной локализации и практически не влиять на состояние кранио-бульбарной и дыхательной мускулатуры. Клинический опыт позволяет считать, что холинергические и смешанные кризы развиваются у больных с преимущественно кранио-бульбарной формой миастении, у которых существенно снижен порог между лечебной и токсической дозой антихолинэстеразных препаратов. В основе дифференциальной диагностики этих состояний лежит тщательный клинический анализ, позволяющий выявить первую фазу смешанного криза, а также клиническая и электрофизиологическая оценка эффективности введения антихолинэстеразных препаратов. Именно этот тип криза наиболее часто приводит к летальному исходу у больных с миастенией.

## 2.7. Дифференциальная диагностика

Теоретически дифференциальный диагноз М очень сложен, поскольку существует много заболеваний, при которых может иметь место поражение мышц иннервируемых черепными нервами, а также слабость мышц туловища и конечностей. С другой стороны клиническая дифференциация М не вызывает трудностей, поскольку для подтверждения диагноза существуют фармакологический, электрофизиологический и иммунологический критерии.

Наиболее часто ошибочная постановка диагноза М связана с наличием птоза и различной степенью выраженности глазодвигательных расстройств. Следует отметить, что постановка диагноза глазной формы М вызывает наибольшие трудности. Это связано с тем, что клинические проявления нарушения функции экстраокулярной мускулатуры могут быть выражены минимально, реакция на введение прозерина недостаточной, патологии нервно-мышечной передачи при исследовании не экстраокулярных, а анатомически наиболее близких мимических мышц не выявляется, а антитела альфа субъединице АХР могут выявляться только в 30- 50% случаев. В ряду дифференциальной диагностики могут быть следующие болезни, проявляющиеся поражением экстраокулярной мускулатуры: эндокринная офтальмопатия, совокупность синдромов определяемых как «офтальмоплегия плюс», окулофарингеальная мышечная дистрофия, рассеянный склероз, синдром Фишера и др.

Бульбарные проявления М следует дифференцировать с сосудистыми и опухолевыми поражениями мозга, где главным отличием является выраженность общемозговых симптомов, а также отсутствие динамичности симптомов и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов. Иногда значительные трудности дифференциации может представлять боковой амиотрофический склероз (БАС) в некоторых случаях которого могут отмечаться не только большинство клинических симптомов М, но и наличие нарушений нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов. В таких случаях только ЭМГ исследование позволяет выявить признаки денервации и реиннервации, а также наличие большого числа потенциалов фасцикуляций, характерных для БАС.

Дыхательные расстройства и кризы при М следует дифференцировать с острыми демиелинизирующими невропатиями типа Гийена-Барре, при которых имеет место арефлексия, нарушение состава спинномозговой жидкости, отсутствие нарушений нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

Слабость мышц туловища и конечностей у больных М дифференцируют с различными формами врожденных и приобретенных миопатий. Миопатический процесс, как правило, характеризуется иным, отличным от миастении, характером распределения двигательных расстройств: отсутствием (за редким исключением) признаков поражения экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, дыхательных нарушений; чаще сопровождается снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, наличием различной степени выраженности мышечных атрофий.

Клинические симптомы, напоминающие М, могут встречаться и при других формах нарушения нервно-мышечной передачи, таких как синдром Ламберта-Итона и ботулизм. Причем если для синдрома Ламберта-Итона не типичны экстраокулярные, бульбарные и дыхательные нарушения, то именно они составляют основное клиническое

ядро ботулизма. Характерные для синдрома Ламберта-Итона слабость и утомляемость мышц туловища и конечностей при ботулизме выявляются относительно редко. Для обеих форм характерна гипо- или арефлексия. Эффект от введения антихолинэстеразных препаратов при синдроме Ламберта-Итона – минимальный, при ботулизме – отсутствует. Нарушения нервно-мышечной передачи характеризуются снижением исходной амплитуды М-ответа и ее существенным увеличением в процессе высокочастотной стимуляции (инкремент) или после максимального произвольного усилия.

Таким образом, главным и основным отличием, при дифференциации всех клинических проявлений М от других форм патологии, является отсутствие динамичности симптомов и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

### 3.0. Лечение прогрессирующей формы у взрослых

Сохраняют свою актуальность различные методы лечения М, медикаментозные и хирургические. Каждый из методов преследует определенные цели и является наиболее целесообразным на том или ином этапах развития болезни. Важно подчеркнуть, что многообразие клинических форм заболевания: особенности возраста, характер течения, степень компенсации антихолинэстеразными препаратами, наличие или отсутствие патологии тимуса, особенности иммунного ответа (серопозитивная и серонегативная) М определяют стратегию и тактику лечения.

В основу стратегии лечения миастении положены следующие принципы:

- 1) Этапность лечебных мероприятий.
- 2) Сочетания компенсирующей, патогенетической и неспецифической терапии;
- 3) Лечение хронической и острой (кризы) фаз течения заболевания.

#### Первый этап (компенсирующая терапия)

Предполагает назначение следующих препаратов:

1) **Антихолинэстеразные препараты:** пиридостигмина бромид применяют перорально в максимальной суточной дозе 240-360 мг, а однократно - от 30 до 120 мг; неостигмина метилсульфат в виде таблеток по 15 мг 5-6 раз в день или подкожных инъекций по 1.0-2.0 мл 0.05% раствора 3-4 раза в день; галантамин в виде подкожных инъекций 10мг 1% раствора 2-3 раза в день или в таблетках 10 мг по 2 т 3 раза день. [А]

2) **Препараты калия:** калия хлорид обычно назначается в порошках по 1,0 г 3 раза в сутки. Порошок растворяют в стакане воды или сока и принимают во время еды. Калия хлорид в таблетках принимают перорально в суммарной дозе 3 г в сутки. Продукты, богатые калием - творог, печеная картошка, изюм, инжир, курага, бананы.

Необходимо помнить, что противопоказанием для использования больших доз соединений калия является полная поперечная блокада проводящей системы сердца, нарушение выделительной функции почек. [В]

3) **Спиронолактоны** являются антагонистом минералкортикоидного гормона альдостерона, необходимого для регуляции обмена электролитов в организме. Способность препаратов задерживать калий в клетках служит основанием для широкого их применения при лечении миастении. Препараты принимают внутрь в дозе 0,025 – 0,05 г 3-4 раза в день. Побочные явления: в отдельных случаях тошнота, головокружение, сонливость, кожные сыпи, обратимая форма гинекомастии. Относительно противопоказаны в первые 3 мес. беременности. [В]

4) **4-аминопиридины** (ипидакрин) обладает небольшим антихолинэстеразным эффектом и активируют процессы освобождения ацетилхолина из нервной терминали. Принимают в дозе 20 мг 2-4 раза в день иногда в сочетании с антихолинэстеразными препаратами [С].



## **Второй этап**

### **(тимэктомия и лечение глюкокортикоидными препаратами)**

При недостаточной эффективности препаратов используемых на первом этапе, а также для создания своеобразного запаса прочности, в компенсации миастенических расстройств с тем, чтобы возможное ухудшение состояния после операции не привело к нарушению функций жизненно важных органов и развитию криза значительному числу больных еще до операции назначается лечение глюкокортикоидными препаратами.

Эффективность глюкокортикоидных препаратов при лечении М достигает по отдельным данным 80% случаев. Из-за относительно быстрого наступающего терапевтического действия они используются как первоочередное лечение у больных с витальными нарушениями, являются препаратами выбора при начале заболевания с бульбарных нарушений, а также при глазной форме миастении[А].

В настоящее время наиболее оптимальной терапией является прием глюкокортикоидных препаратов по схеме **через день**, одномоментно всю дозу, утром. Доза преднизолона (метилпреднизолона) у пациентов с миастенией основывается на индивидуальной оценке тяжести состояния больного. В среднем дозировка определяется из расчета 1 мг на 1 кг массы тела преднизолона, или 0.8 мг на 1 кг массы тела метилпреднизолона, однако не должна быть менее 50 мг. Учитывая действие глюкокортикоидных препаратов на вегетативную нервную систему (сердцебиение, тахикардия, потливость), первый прием препарата составляет половинную дозу. Затем, в случае хорошей переносимости, переходят на терапевтическую дозу. Эффект лечения оценивают через 10-15 приемов. Однако первые несколько приемов некоторые пациенты могут отмечать эпизоды ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости. Возможно, что эти эпизоды не случайны, а связаны с прямым действием глюкокортикоидных препаратов на процессы освобождения синаптического передатчика и способствуют десенситизации рецепторов. Это обстоятельство диктует необходимость возможного уменьшения на некоторое время дозы антихолинэстеразных препаратов, а также осторожности при назначении глюкокортикоидных препаратов больным с миастенией (желательное начало терапии в условиях стационара). По мере достижения эффекта и улучшения состояния больных, доза препарата постепенно снижается по 1/2 таб. на каждый прием, и пациент постепенно переходит на поддерживающие дозы. На фоне приема поддерживающих доз глюкокортикоидных препаратов, больные могут находиться в состоянии медикаментозной ремиссии в течение многих лет.

При длительном приеме глюкокортикоидных препаратов у ряда пациентов могут развиваться побочные эффекты различной степени выраженности. Наиболее часто встречается повышение массы тела, гирсутизм, катаракта, нарушение толерантности к глюкозе с развитием в единичных случаях стероидного диабета, артериальная гипертензия, остеопения. В редких случаях имеют место явления гиперкортицизма, вплоть до развития медикаментозного синдрома Кушинга со всеми его проявлениями, возникновение тяжелых бактериальных инфекций, желудочных и кишечных кровотечений, недостаточность сердечной деятельности, остеопороз с переломами костей (в том числе позвоночника и головки бедренной кости). В этой связи больные миастенией, даже при активном отсутствии жалоб, ежегодно проходят обследование по органам для исключения возможных побочных действий глюкокортикоидных препаратов. В случаях выявления побочных эффектов, целесообразно скорректировать выявленные нарушения, уменьшить дозу препарата. Следует помнить, что лечение глюкокортикоидными препаратами обусловлено в первую очередь необходимостью восстановления нарушенных витальных функций организма.

На втором этапе лечения продолжается прием препаратов назначенных на первом, хотя дозы антихолинэстеразных средств могут варьировать в зависимости от эффективности лечебных мероприятий второго этапа.

### **Третий этап (иммуносупрессорная терапия)**

В случаях недостаточной эффективности, выявления побочных эффектов глюкокортикоидной терапии или необходимости уменьшить дозу глюкокортикоидных препаратов целесообразно назначение цитостатических препаратов.

**Азатиоприн** обычно хорошо переносится и эффективен у 70-90% больных М. По сравнению с преднизолоном, Азатиоприн действует более медленно, клинический эффект его появляется только через 2-3 месяца, однако у препарата отмечено меньше побочных эффектов. Азатиоприн может использоваться в качестве монотерапии, а также в сочетании с глюкокортикоидными препаратами, когда действие последних является неэффективным или когда из-за развития побочных эффектов необходимо снижение дозы глюкокортикоидных препаратов. Азатиоприн назначается перорально ежедневно с дозы 50 мг в день с последующим увеличением ее до 150-200 мг в сутки [А].

**Микофеналата мофетил** хорошо переносится больными и эффективен у 60-70% больных М. По сравнению с азатиоприном действует более быстро, клинический эффект его появляется через 3-4 недели, у препарата отмечено значительно меньше побочных эффектов. Однако в качестве монотерапии эффективен недостаточно и используется для снижения дозы глюкокортикоидных препаратов при развитии побочных эффектов стероидной терапии. Микофеналата мофетил назначается перорально ежедневно в дозе 2 г в день с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения [В].

**Циклоспорин** успешно применяется при лечении тяжелых форм М, в случаях резистентности к другим видам иммунокоррекции. Эффект циклоспорина практически не зависит от предшествующей терапии, он с успехом используется в лечении стероидозависимых пациентов, а также у больных миастенией с инвазивными тимоматами. Преимущества циклоспорина заключаются в его более избирательном (по сравнению с другими иммуносупрессантами) воздействии на отдельные механизмы иммунного ответа, отсутствии подавления всей иммунной системы больного. Циклоспорин назначается перорально, с начальной дозы 3 мг на 1 кг массы тела. Затем, при отсутствии токсических реакций, доза препарата может быть увеличена до 5 мг на 1 кг веса 2 раза в день. Улучшение отмечается у большинства больных через 1-2 месяца от начала терапии и достигает максимума к 3-4 месяцам. После достижения стойкого терапевтического эффекта доза циклоспорина может быть снижена до минимума, а контроль эффективности лечения осуществляется на основе оценки клинического статуса и концентрации препарата в плазме [А].

**Циклофосфамид** используется при лечении больных М, не реагирующих ни на один вид иммунокоррекции, как в виде монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном у тяжелых больных миастенией, резистентных к другим видам иммуносупрессии. При этом эффективность действия препарата отмечается примерно у 47% больных. Циклофосфамид назначается внутримышечно ежедневно в дозе 200 мг, или через день в дозе 400 мг, растворяя порошок в теплой дистиллированной воде. Учитывая недостаточную хорошую переносимость препарата у ряда пациентов, а также имеющиеся побочные эффекты, терапию циклофосфамидом обязательно начинать в условиях стационара, и только убедившись в его хорошей переносимости переводить больных на амбулаторное лечение [В].

Из побочных эффектов действия азатиоприна и циклофосфамида (встречающихся приблизительно в 40% случаев), нередко отмечается появление анемии, что не требует изменения дозы препарата. Снижения дозы азатиоприна, вплоть до его полной отмены, требуют лейкопения (снижение лейкоцитов ниже 3500 мм<sup>3</sup>), тромбоцитопения (снижение тромбоцитов ниже 150), и/или серьезные нарушения функции печени (признаки токсического гепатита), а также простудные и воспалительные заболевания. Другие осложнения – аллергические реакции, желудочно-кишечные расстройства, обычно

исчезают на фоне уменьшения дозы препарата. С целью предупреждения нарушений функции печени, целесообразно пациентам назначать гепатопротекторы (фосфолипиды, масло семян тыквы, силибинин). Побочные эффекты действия циклоспорина выявляются менее чем у 5% больных и характеризуются нарушением функции почек, артериальной гипертензией, подагрой, тремором, гиперплазией десен, гипертрихозом. Однако было отмечено, что эти нежелательные явления уменьшались при снижении дозы препарата до терапевтической.

На третьем этапе для коррекции возможных побочных эффектов глюкокортикоидной и иммуносупрессорной терапии могут быть применены **иммуномодуляторы**, полученные из вилочковой железы млекопитающих, обладающие гормональной активностью, потенцирующие производство антител, восстанавливающие чувствительность к азатиоприну антилимфоцитарной сыворотки и влияющие на нервно-мышечную передачу. Иммуномодуляторы применяют для коррекции иммунитета в случаях частых простудных заболеваний. *Альфа-глутамил-триптофан*, *тимуса экстракт*, *T-активин* назначают по 1 мл внутримышечно в течение 10 дней. *Тимоптин* вводят под кожу в дозе 500 мкг на курс или однократно, предварительно растворяя содержимое флакона в физиологическом растворе. Инъекции проводят с интервалом 3-4 дня. *Левамизол* принимают перорально по различным схемам (по 50 мг 2 раза в день в течение 2 недель, либо по 150 мг 3 дня с перерывом в 2 недели и последующим приемом по 150 мг в неделю 2 мес. и далее по 150 мг 1 раз в месяц в течение 4 мес.). *Левамизол* иногда может вызывать тошноту, тогда рекомендуется прием в меньших дозах.

Следует помнить, что иммуномодуляторы в редких случаях могут вызывать обострение миастении, поэтому лучше их применять при стабильном течении миастении [С].

### 3.1. Лечение кризов

По современным представлениям, патофизиологические механизмы развития кризов при миастении связаны с различными вариантами изменения плотности и функционального состояния холинорецепторов вследствие их аутоиммунного поражения. В соответствии с этим, лечение кризов должно быть направлено на компенсацию нарушений нервно-мышечной передачи и коррекцию иммунных расстройств.

#### 1. ИВЛ

Развитие кризов в качестве первого мероприятия предполагает необходимость обеспечения адекватного дыхания с помощью принудительной **искусственной вентиляции легких (ИВЛ)**.

В каждом конкретном случае вопрос о переводе пациента на ИВЛ решается на основании данных клинической картины (нарушение ритма и глубины дыхания, цианоз, возбуждение, потеря сознания, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, изменение величины зрачков, отсутствие реакции на введение антихолинэстеразных препаратов и др.), а также объективных показателей, отражающих газовый состав крови, насыщение гемоглобина кислородом, кислотно-основное состояние (КОС) и др. (ЧД - свыше 40 в 1 мин., ЖЕЛ менее 15 мл/кг, PaO<sub>2</sub> ниже 60 мм. рт. ст., PaCO<sub>2</sub> выше 60 мм. рт. ст., рН около 7,2, HbO<sub>2</sub> ниже 70-80%).

Одной из проблем является адаптация больного к респиратору, т.к. несоответствие дыхательных циклов пациента и респиратора может привести к ухудшению его состояния. Рекомендуются определенные действия для синхронизации самостоятельного дыхания больного и дыхательных циклов респиратора или подавление дыхания пациента в случае невозможности синхронизации:

- 1) на фоне умеренной гипервентиляции при 120-150% производят индивидуальный